

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 02-076869
 (43)Date of publication of application : 16.03.1990

(51)Int.Cl. C07D307/78
 C07D307/92
 C07D405/04
 C07D409/04
 C07D417/04
 // A61K 31/34
 A61K 31/38
 A61K 31/415
 A61K 31/425
 A61K 31/44

(21)Application number : 01-129671

(71)Applicant : TAKEDA CHEM IND LTD

(22)Date of filing : 23.05.1989

(72)Inventor : GOTO GIICHI
 OOKAWA SHIGENORI
 FUKUDA NAOHISA

(30)Priority

Priority number : 63143859 Priority date : 10.06.1988 Priority country : JP

(54) 2-SUBSTITUTED-COUMARAN DERIVATIVE

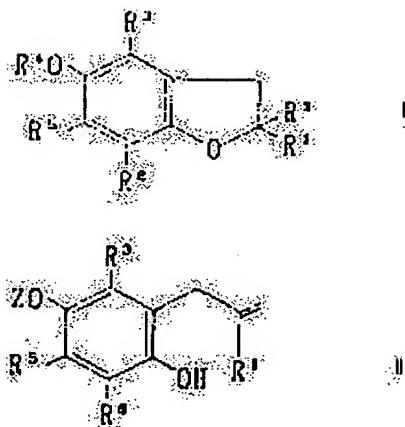
(57)Abstract:

NEW MATERIAL: The 2-substituted-coumaran derivative of formula I (R₁ is H or lower alkyl; R₂ is methyl substituted with carboxy, alkoxy carbonyl, cyano, halogen, aryl or heterocyclic group or 2-15C chain hydrocarbon residue free from lower alkyl at α-position and optionally substituted with carboxy, alkoxy carbonyl, cyano, halogen, aryl or heterocyclic group; R₃ is lower alkyl; R₄ is H or aryl; R₅ and R₆ are lower alkyl, lower alkoxy or R₅ and R₆ together form butadienylene) or its salt.

EXAMPLE: 5-Acetoxy-2-bromomethyl-4,6,7-trimethyl-2,3-dihydro-benzofuran.

USE: Useful as a circulatory system improver, an anti-allergic agent and a drug for central nervous system.

PREPARATION: The compound of formula I can be produced e.g., by cyclizing a compound of formula II (Z is H, etc.) in the presence of a halogen molecule and a base.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than
the examiner's decision of rejection or
application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision
of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

⑭ 公開特許公報 (A) 平2-76869

⑮ Int. Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	⑯ 公開 平成2年(1990)3月16日
C 07 D 307/78		7822-4C	
307/92		7822-4C	
405/04		6742-4C	
409/04		6742-4C	
417/04		6742-4C	
// A 61 K 31/34	A B B		
31/38	A B F		
31/415	A B N		
31/425			
31/44	A E D		

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全10頁)

⑭ 発明の名称 2-置換クマラン誘導体

⑮ 特願 平1-129671

⑮ 出願 平1(1989)5月23日

優先権主張 ⑯ 昭63(1988)6月10日 ⑰ 日本(JP) ⑮ 特願 昭63-143859

⑮ 発明者 後藤義一	大阪府豊能郡豊能町光風台5丁目6番地の11
⑮ 発明者 大川滋紀	大阪府高槻市真上町6丁目45番20号
⑮ 発明者 福田尚久	兵庫県川西市水明台4丁目1番地の56
⑮ 出願人 武田薬品工業株式会社	大阪府大阪市中央区道修町2丁目3番6号
⑮ 代理人 弁理士 岩田弘	

明細書

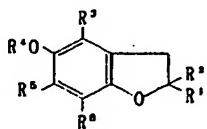
3. 発明の詳細な説明

1. 発明の名称

2-置換クマラン誘導体

2. 特許請求の範囲

一般式



〔式中、R¹は水素または低級アルキルを、R^{1'}はカルボキシ、アルコキシカルボニル、シアノ、ハロゲン、アリールもしくは複素環基で置換されたメチル基またはカルボキシ、アルコキシカルボニル、シアノ、ハロゲン、アリールもしくは複素環基で置換されていてもよいα位に低級アルキルを有しない炭素数2ないし15の鎖状炭化水素残基を、R²は低級アルキルを、R^{2'}は水素またはアシルを、R³およびR^{3'}はそれぞれ低級アルキルまたは低級アルコキシであるか、R³とR^{3'}とでブタジエニレンを示す〕で表わされる化合物またはその塩。

産業上の利用分野

本発明は、2-置換クマラン誘導体に関する。

従来の技術

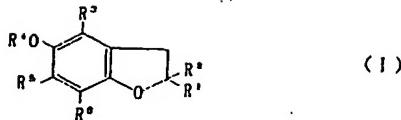
クマラン誘導体については既に幾つかの化合物が合成されている〔ジャーナル・オブ・アメリカン・ケミカル・ソサイエティ(J. Am. Chem. Soc.) 105, 5950(1983); 同誌, 107, 7053(1985)〕が、その薬理作用についてはほとんど検討されていない。

発明が解決しようとする課題

本発明者らは、クマラン誘導体を種々合成し、それらに、ロイコトリエン類、リポキシン類の生合成に関与する5-リポキシゲナーゼの阻害作用及び12-リポキシゲナーゼの阻害作用を見出し、総合研究を進めた結果本発明を完成した。

課題を解決するための手段

本発明は、一般式



〔式中、R'は水素または低級アルキルを、R''はカルボキシ、アルコキシカルボニル、シアノ、ハロゲン、アリールもしくは複素環基で置換されたメチル基またはカルボキシ、アルコキシカルボニル、シアノ、ハロゲン、アリールもしくは複素環基で置換されていてもよいα位に低級アルキルを有しない炭素数2ないし15の鎖状炭化水素残基を、R³は低級アルキルを、R⁴は水素またはアシルを、R⁵およびR⁶はそれぞれ低級アルキルまたは低級アルコキシであるか、R⁵とR⁶でブタジエニレンを示す〕で表わされる化合物およびその塩を提供するものである。

上記一般式(1)で表わされる化合物に関し、R'で表わされる低級アルキルとして、メチル、エチル、プロピル、i-ブロピル、ブチル、i-ブチル、sec-ブチル、t-ブチル、アミル、ヘキシルなどC₁₋₈アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソブロピル、ブチル、i-ブチル、ベンチル、ヘキシル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘptaデシル、オクタデシル、ノ

ナデシル、エイコシルなど)、水酸基、カルボキシル、C₁₋₈アルコキシカルボニル、ビペラジル、フェニルチオなどで置換されていてもよい低級(C₁₋₈)アルキル、カルボキシルあるいはアルコキシカルボニル(例えば、C₁₋₈であるメトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど)などで置換されていてもよいC₁₋₈アリル(ビニルなど)、水酸基、ハロゲン(フッ素、塩素、臭素など)、ニトロ、ホルミル、C₁₋₈アルコキシ(メトキシなど)、カルボキシル、トリフルオロメチル、ジ-C₁₋₈アルキルアミノ、C₁₋₈シクロアルキル、C₁₋₈アルキルチオなどが挙げられる。

R''で表わされるα位に低級アルキルを有しない炭素数2ないし15の鎖状炭化水素残基としては、アルキル、アルケニル、アルキニルなどの直鎖もしくは分枝状であるC₁₋₈の鎖状脂肪族炭化水素基が挙げられ、アルケニルの場合、その二重結合は通常1~5でこれらの二重結合は、共役していてもよい。また、アルキニルの場合、その三重結合は1~5である。

・アルキルが挙げられ、とりわけC₁₋₈アルキル(メチル、エチル、プロピル、i-ブロピルなど)が好ましい。

R³で表わされる置換メチルの置換基としては、アリール(フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、インダニル、テトラリルなど)、複素環基(2-チエニル、3-チエニル、2-ビリジル、3-ビリジル、4-ビリジル、1-イミダゾリル、5-チアゾリル、モルホリノ、チオモルホリノなど)、ハロゲン(フッ素、塩素、臭素、ヨウ素)、カルボキシル、アルコキシカルボニル(メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどC₁₋₈のものが好ましい)、シアノなどが挙げられる。さらに、アリールおよび複素環基では、環状の任意の位置に1または2以上の置換基を有していてもよく、該置換基として、例えは無置換のC₁₋₈アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソブロピル、ブチル、i-ブチル、ベンチル、ヘキシル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、トリデシル、テトラデシル、ペンタデシル、ヘキサデシル、ヘptaデシル、オクタデシル、ノ

上記鎖状炭化水素残基として炭素数2ないし6のものが好ましく、例えはエチル、プロピル、i-ブロピル、ブチル、i-ブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ベンチル、ヘキシル、1-ブロペニル、2-ブテニル、1,3-ブタジエニル、2-ベンテニル、ビニル、2-ブロペニル、イソブロペニル、エチニル、2-ブロビニル、2-ベンテン-4-イニルなどが挙げられる。

R⁴で表わされるC₁₋₈の鎖状炭化水素残基の置換基に関し、アルコキシカルボニルとしてはC₁₋₈アルコキシカルボニル(メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、i-ブロポキシカルボニルなど)が好ましく、ハロゲンとしては、フッ素、臭素、塩素、ヨウ素が挙げられる。また、アリールおよび複素環基としては、それぞれ上記と同様のものが挙げられ、これらがさらに置換基を有する場合も、その置換基として上記したものと同様なものが挙げられる。

R⁵で表わされる低級アルキルとしては、メチル、エチル、プロピル、i-ブロピル、ブチル、i-ブ

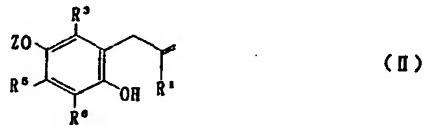
チル, sec-ブチル, t-ブチル, アミル, ヘキシルなどC₁~C₅アルキルが挙げられ、とりわけC₁~C₃アルキル(メチル, エチル, プロピル, t-ブロピルなど)が好ましい。

R¹で示されるアシルとして、カルボン酸アシル, スルホン酸アシル, リン酸アシルなどが挙げられ、炭素数1~6の置換基(メチル, エチル, プロピル, フェニルなど)を有するものが好ましい。とりわけホルミル, アセチル, プロピオニル, イソブチリル, デカノイル, シクロヘキシカルボニルもしくはシクロヘキシカルボニルなど鎖状(C₁~C₁₀)もしくは環状(C₆~C₁₀)アルカノイル, ベンゾイル, 4級化されていてもよいニコチノイル, コハク酸半アシルなどが好ましい。

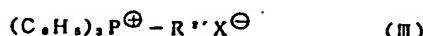
R²およびR³で表わされる低級アルキルとして、例えはそれぞれメチル, エチル, プロピル, t-ブロピル, ブチル, t-ブチル, sec-ブチル, t-ブチル, アミル, ヘキシルなどC₁~C₅アルキルが挙げられ、とりわけC₁~C₃アルキル(メチル, エチル, プロピル, t-ブロピルなど)が好ましい。これらの低級アル

アルカリ土類金属(カルシウム, マグネシウムなど), アンモニアなどの塩基との塩などが挙げられ、とりわけ生理学的に許容される塩が好ましい。

化合物(I)は、例えは一般式



(式中、R¹, R², R³およびR⁴は前記と同意義を、Zは水素または水酸基の保護基を示す)で表わされる化合物をハロゲン分子と塩基の存在下反応させて閉環して製造するか、または塩基の存在下過酸で処理して閉環した後、酸化剤と反応して得られる化合物を一般式



(式中、Xはハロゲンを、R''はR¹よりも1つの炭素原子の少ない鎖状炭化水素残基を示す)で表わされる化合物とを付加-脱離して製造し、所望によりそれぞれ脱保護反応、アシル化反応、水素

キルは置換基を有していてもよく、該置換基として水酸基、ハロゲン(フッ素、臭素、塩素、ヨウ素など), ニトロ、トリフルオロメチル、カルボキシル, C₁~C₅アルコキシカルボニル(メトキシカルボニル, エトキシカルボニルなど), 3-ビリジル, 1-イミダゾリル, 5-チアゾリルなどが挙げられる。またR²およびR³で表わされる低級アルコキシとして、メトキシ、エトキシ、プロポキシ, t-ブロボキシなどのC₁~C₅アルコキシが挙げられる。

R²およびR³とでブクジェニレンのときはナフタレン環を形成し、形成されたベンゼン環上の置換基として、1~3の低級(C₁~C₅)アルキル、低級(C₁~C₅)アルコキシ(メトキシ、エトキシ、プロポキシなど), 水酸基、ニトロ、ハロゲンなどが挙げられる。

化合物(I)は、その有する置換基の種類により塩を形成していてもよく、例えは有機酸(例、酢酸、プロピオン酸、シュウ酸、マレイン酸など)もしくは無機酸(塩酸、硫酸、リン酸など)などの酸との塩や、アルカリ金属(カリウム、ナトリウムなど),

添加反応または(および)置換基交換反応に付すことにより合成することができる。

なお乙としての水酸基の保護基として、アセチル、プロピオニルなどC₁~C₅アルカノイルが挙げられる。

ハロゲンによる閉環反応は、ハロゲン化炭素(クロロホルム、塩化メチレンなど)または酢酸などの有機溶媒中、臭素などを-5℃~80℃で反応させることにより行う。

また、シアノ化反応は、通常ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミドなどの溶媒中、シアノ化ナトリウム、シアノ化カリウムなどを、反応温度60~100℃で1~24時間作用させることにより行うことができる。この場合、反応系中に存在する少量の水により保護基が加水分解され、一量に5-ヒドロキシ体が得られることもある。

過酸による閉環反応は、ヨークロロ過安息香酸などの過酸を用い、塩化メチレンなどの有機溶媒中トリエチルアミンなどの塩基の存在下、-10℃~50℃で行う。また、酸化反応は、ジメチル

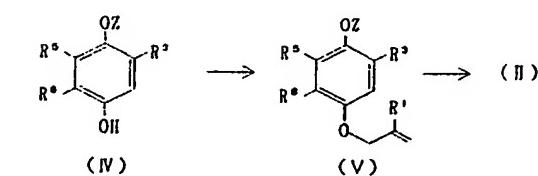
スルホキシドと塩化オキサリルより得られる酸化剤、三亜化クロムなどの酸化剤を用いて、所望によりトリエチルアミンなどの塩基の存在下、塩化メチレン、アセトンなどの有機溶媒中、-78°C～25°Cで反応を行う。

付加-脱離反応(ピッティッヒ反応)を行う場合は、塩基として水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、ナトリウムアルコラート、n-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミドなどを用い、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどの溶媒中で行い、反応温度は-78°C～80°Cで、反応時間は約0.5から24時間である。

また、二重結合を水素添加する場合には、パラジウムカーボンなどの触媒を用い、常法に従って目的化合物を得ることができる。

水酸基の保護基の脱離(加水分解)は、通常のエステル加水分解条件で行うことができるが、生成物が塩基性条件下で酸素に対して不安定な場合には、アルゴン雰囲気下で反応を行うことにより、

合成することができる。すなわちヒドロキノンのモノアセテート体(N)を、塩基の存在下アリールハロゲニドと反応させアリルエーテル体(V)に導き、(V)をクライゼン転位により(II)に導くことができる。



き、(V)をクライゼン転位により(II)に導くことができる。

本発明の化合物(I)は、5-リポキシゲナーゼ系代謝産物(ロイコトリエン類、5-ヒドロペルオキシエイコサテトラエン酸(H P E T E)、5-ヒドロキシエイコサテトラエン酸(H E T E)、リポキシン類、ロイコトキシン類など)及び12-リポキシゲナーゼ系代謝産物(12-H P E T E、12-H E T Eなど)の生成抑制作用を有しており、従って、循環器系改善剤、抗アレルギー剤、中枢系薬剤などとして有利に用いることができる。

化合物(I)は、そのままもしくは自体公知の薬

良好な収率で目的の加水分解物を得ることができる。

アシル化は、所望のアシル化剤(酸無水物、酸ハロゲン化物など)を、必要により塩基触媒(水素化ナトリウム、炭酸カリウム、ビリジン、トリエチルアミンなどが好ましい)あるいは酸触媒(硫酸、塩化水銀など)の存在下、有機溶媒(例、ジメチルホルムアミド、アセトン、テトラヒドロフラン)中反応させて行う。反応温度は約-10から100°C、反応時間は約10分から15時間である。

かくして得られる化合物(I)は、通常の分離・精製手段(抽出、クロマトグラフィー、再結晶など)により単離することができる。

なお、化合物(I)がジアステレオマーとして存在する場合は、所望により上記分離・精製手段によりそれぞれを単離することができる。

また、化合物(I)が光学活性体である場合は、通常の光学分割手段により、d体、l体に分離することができる。

原料化合物(II)は、例えば下記の方法によって

学的に許容される担体、賦形剤などと混合した医薬組成物(例、錠剤、カプセル剤、液剤、注射剤、坐剤)として経口的もしくは非経口的に哺乳動物(ラット、ウマ、ウシ、サル、ヒトなど)に安全に投与することができる。投与量は投与対象、投与ルート、症状などによって異なるが、例えば、成人の循環器系疾患の患者に対して経口投与するときは、通常1回量として約0.1mg/kg～20mg/kg体重程度、好ましくは0.2mg/kg～10mg/kg体重程度を1日1～3回程度投与するのが好都合である。

作用

実験例 I 5-リポキシゲナーゼ阻害作用

RBL-1細胞(rat basophilic leukemia cells)10⁵個をMCM(mast cell medium)0.5mlに懸滴し、これにあらかじめ調整した被検液[MCM 0.5ml、アラキドン酸50μg、カルシウムイオノホア-23187 10μg、被験化合物(最終濃度が1.0μM、1μM、0.1μM、0.01μMからなる)]を加え、37°Cで20分

間反応を行った。反応後エタノール4 mlを加えよくふりまぜたのち、室温で10分間放置した。ついで遠心機(2000回転/分)に10分間かけ、上澄液を分離した。この上澄液を減圧下に乾固した。濃縮液に60%含水メタノール溶液0.5 mlを加えた。この溶液を100 μlとり、高速液体クロマトグラフィーに付し、5-HETE(5-hydroxyeicosatetraenoic acid)の定量を行った。5-HETEは237 nmの吸収を紫外線吸収モニターで測定した。5-HETEの生成抑制率(I-E)は $(1 - b/a) \times 100$ で表わされる。式中aは化合物(I)を含まないときのピーク高またはピーク面積値を、bは化合物(I)を含んでいるときのピーク高またはピーク面積値を表わす。結果は第1表に示すとおり、5-HETEの強い生成抑制作用を示した。

第1表 5-リポキシゲナーゼ阻害作用

化合物	% 阻害 (IE)			
	10 ⁻⁵ M	10 ⁻⁶ M	10 ⁻⁷ M	10 ⁻⁸ M
5	100	100	57	0
6	100	100	52	4
10	100	99	98	12
12	100	100	90	46

実験例2

麻酔下、vistar rat の下降大動脈より、クエン酸10%相当量とともに10 mlを採血した。常法によりPRP及びPPPを調製し、両者を混ぜて血小板数が10⁸個/mlとなるようにした。あらかじめ調製した被験液(被験化合物の最終濃度100 μM, 10 μM, 1 μM, 0.1 μMからなる)2.5 μlに血小板液0.225 mlを加え、5分間37℃に加温した後、アラキドン酸溶液(50 μg/ml)2.5 μlを加え、直ちに振り混ぜた。37℃で15分間反応し、エタノール1 mlを加えて反応を停止し、遠心機(2000回転/分)に5分間かけた。上澄液1 mlをとり、水1 mlと混ぜて、この溶液100 μlをとり、高速液体クロマトグラフ

ーに付し、12-HETEの定量を行った。検出は240 nmで行った。抑制率の計算は5-HETEの時と同様に行った。結果を第2表に示した。

第2表 12-リポキシゲナーゼ阻害作用

化合物	% 阻害 (IE)			
	10 ⁻⁴ M	10 ⁻⁵ M	10 ⁻⁶ M	10 ⁻⁷ M
5	97	78	14	—
6	98	88	16	2
10	96	92	52	45
12	95	82	11	—
15	100	99	99	25
17	100	99	98	22
18	100	100	89	18
20	100	99	97	9
21	100	100	98	21
23	100	100	92	19
24	100	99	98	13
26	100	99	28	—
27	100	100	99	19
29	100	99	58	7
30	100	100	98	21
32	99	99	45	2
33	100	100	28	—
35	99	99	49	8

36	100	100	100	97
37	100	100	31	2
38	99	99	90	3
39	100	100	32	—
40	99	98	48	6
41	99	74	20	9

実施例

以下に本発明化合物の参考例、実施例および製剤例により本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

参考例1

4-アセトキシ-2,3,5-トリメチルフェノール20 g(103 mmol)、塩化メタリル10 g(110.4 mmol)のジメチルホルムアミド160 ml溶液に、炭酸カリウム15.2 g(110 mmol)を加え、アルゴン雰囲気下80℃で3時間かき混ぜた。冷後、反応液を水で希釈し、生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液は水洗乾燥後、溶媒を留去し、残渣をヘキサンから結晶化させると目的とする4-アセトキシ-2,3,5-トリメチルフェニル

2-メチルプロペニルエーテル 18.5 g(収率 72.4%)が得られた。融点 44-45°C。

同様にして 4-アセトキシ-2,3,5-トリメチルフェニル、アリルエーテルを合成した。(収率 76.7%, 融点 40-41°C)

参考例 2

4-アセトキシ-2,3,5-トリメチルフェニル 2-メチルプロペニルエーテル 16.2 g (6.5 mmol) を N,N-ジエチルアニリン 100 mL に溶かし、200°C に 2 時間加热した。冷後、反応液をイソプロピルエーテルで希釈し、2N-塩酸で洗って N,N-ジエチルアニリンを除き、次いで飽和炭酸水素ナトリウム水で洗い、乾燥後、溶媒を留去した。残渣をイソプロピルエーテル-ヘキサンから結晶化させて目的とする 4-アセトキシ-2-(2-メチル-2-プロペニル)-3,5-トリメチルフェノール 14.9 g(収率 91.7%) が得られた。融点 109-110°C。

同様にして 4-アセトキシ-2-アリル-3,4,6-トリメチルフェノールを合成した。(収率

2,3-ジヒドロベンゾフラン 5.0 g (1.9 mmol) の塩化メチレン 10 mL 溶液を滴下した。反応液を 15 分間かき混ぜた後、トリエチルアミン 1.5 mL を加え、さらに 10 分間かき混ぜた。反応液を水で洗い、乾燥後溶媒を留去し、残渣をイソプロピルエーテル-ヘキサンから結晶化させ目的とする 5-アセトキシ-2-ホルミル-2,4,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン 4.8 g(収率 96.7%) が得られた。融点 78-79°C

実施例 1

4-アセトキシ-2-アリル-3,5,6-トリメチルフェノール 2.0 g (8.5 mmol) のクロロホルム (15 mL) 溶液に、かき混ぜながら臭素 1.36 g (8.5 mmol) を滴下した。滴下終了後、トリエチルアミン 0.3 mL を加え 2 時間加热還流した。冷後反応液を水洗し、乾燥後濃縮し、残渣をヘキサンから結晶化させ、5-アセトキシ-2-ブロモメチル-4,6,7-トリメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン(化合物 14) 2.5 g(収率

94.6%, 融点 117-118°C)

参考例 3

4-アセトキシ-2-(2-メチル-2-プロペニル)-3,5,6-トリメチルフェノール 30 g (40.3 mmol) を塩化メチレン 100 mL に溶かし、0°C で n-クロロ過安息香酸 16.7 g (67.8 mmol) を少しづつ加えた。反応液を 1 時間かき混ぜた後、トリエチルアミン 30 mL を加えさらに 1 時間かき混ぜた。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水で洗い、乾燥後、溶媒を留去した。残渣をイソプロピルエーテル-ヘキサンから結晶化させ、目的とする 5-アセトキシ-2-ヒドロキシメチル-2,4,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン 9.3 g(収率 87.4%, 融点 98-99°C) が得られた。

参考例 4

塩化オキサリル 2 mL の塩化メチレン 50 mL 溶液にジメチルスルホキシド 4 mL を -60°C で滴下し、10 分間かき混ぜた後、5-アセトキシ-2-ヒドロキシメチル-2,4,6,7-テトラメチル-

93.2%) が得た。

同様に 4-アセトキシ-3,5,6-トリメチル-2-(2-メチル-2-プロペニル)フェノールから 5-アセトキシ-2-ブロモメチル-2,4,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン(化合物 13) が得た。

実施例 2

5-アセトキシ-2-ブロモメチル-2,4,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン 1.5 g (4.58 mmol) のジメチルスルホキシド 5 mL 溶液にシアノ化ナトリウム 270 mg (5.5 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下、80°C で 6 時間かき混ぜた。冷後、反応液を水で希釈し、生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液は水洗、乾燥後溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製(ヘキサン-イソプロピルエーテル (2:1)) し、5-アセトキシ-2-ブロモメチル-2,4,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン(化合物 6) 350 mg と、5-アセトキシ-2-シアノメチル-2,4,6,7-

テトラメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン(化合物5)1.58gを得た。

実施例3

トリエチルホスホノアセテート2.7g(12.1mmol)のジメチルホルムアミド20mL溶液に水素化ナトリウム(含量60%)504mgを加え、15分間かき混ぜた。次に5-アセトキシ-2-ホルミル-2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン3.0g(11.5mmol)のジメチルホルムアミド5mL溶液を加え、さらに30分間かき混ぜた。反応液を水で希釈し、生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液は水洗、乾燥後溶媒を留去し、残渣をヘキサン-イソプロピルエーテルから結晶化させて目的とする3-(5-アセトキシ-2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル)アクリル酸エチルエステル(化合物4)3.5gを得た。同様にして化合物8を合成した。

実施例4

3-(5-アセトキシ-2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル)プロピオン酸(化合物2)0.97gを得た。同様にして化合物9および12を合成した。

実施例6

5-ヒドロキシ-2-シアノメチル-2,4,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン0.44gのメタノール5mL溶液に水素化ナトリウム0.5gの水5mL溶液を加え、アルゴン雰囲気下3時間加熱還流した。冷後、2N-塩酸で中和し、生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液は水洗、乾燥後濃縮し、残渣を酢酸エチル-イソプロピルエーテルから結晶化させて、目的とする2-(5-ヒドロキシ-2,4,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル)酢酸(化合物1)0.1gを得た。

実施例7

ベンジルトリフェニルホスホニウムクロリド1.5g(3.87mmol)をテトラヒドロフラン5mLに懸滴し、氷冷下n-ブチルリチウムヘキサン溶

テル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル)アクリル酸エチルエステル3.5g(10.5mmol)のメタノール10mL溶液に水酸化ナトリウム1.0gの水5mL溶液を加え、アルゴン雰囲気下2時間加熱還流した。冷後反応液を2N-塩酸で中和し、生成物をイソプロピルエーテルで抽出した。抽出液は、水洗、乾燥後溶媒を留去し、残渣をテトラヒドロフラン-酢酸エチルから結晶化させ、目的とする3-(5-アセトキシ-2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル)アクリル酸(化合物3)2.06gを得た。同様にして化合物7および10を合成した。

実施例5

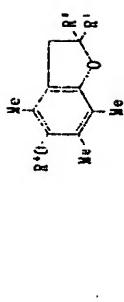
3-(5-アセトキシ-2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル)アクリル酸1.0gの酢酸10mL溶液に5%パラジウム炭素(0.4g)を加え、80°Cで2時間水素添加反応を行った。触媒をろ去した後溶媒を留去し、テトラヒドロフラン-イソプロピルエーテル(1PE)から結晶化させると、目的とする3-(5-

液(1.6M)24mLを滴下した。滴下終了後15分間かき混ぜ、5-アセトキシ-2-ホルミル-2,4,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン1.0gのテトラヒドロフラン3mL溶液を加えた。30分間かき混ぜた後、水を加え生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液は水洗、乾燥後溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-1PE(2:1))で精製すると目的とする5-アセトキシ-2-シンナミル-2,4,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン(化合物11)1.22gが得られた。

上記で得た化合物の物性を第3表に示す。

第3表

11	Me	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{Ph}$	Ac	95.2	-	1.51(3H), 1.90(6H), 1.91(3H), 2.30(3H), 2.88(1H), 3.20(1H), 5.90(1H), 6.50(1H), 7.25(5H)
12	Me	$-(\text{CH}_2)_3-\text{Ph}$	H	85.7	80-81	1.41(3H), 1.98(2H), 2.13(6H), 2.15(3H), 2.73(3H), 2.87(1H), 3.05(1H), 4.08(1H), 7.23(5H)
13	Me	$-\text{OH}, \text{Br}$	Ac	91.0	-	1.60(3H), 2.00(6H), 2.10(3H), 2.30(3H), 2.90(1H), 3.30(1H), 3.50(2H)
14	H	$-\text{CH}=\text{Br}$	Ac	93.2	80-81	2.00(6H), 2.10(3H), 2.30(3H), 3.13(2H), 3.53(2H), 4.97(1H)
15	Me	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{Ph}$	H	70.4	62-63	1.57(3H), 2.11(3H), 2.16(3H), 2.18(3H), 3.06(1H), 3.20(1H), 3.56(1H), 3.69(1H), 4.16(1H), 5.56(1H), 5.75(1H), 7.15-7.35(5H)



化合物 番号	R'	R''	R	吸率 (%)	熔点 (°C)	NMR (δ ppm) CPMAS- ¹³ C	
						in DMSO-d ₆	in DMSO-d ₆
1	Me	$-\text{CH}_2\text{CO}_2\text{H}$	H	22.7	184-185	1.47(3H), 1.98(3H), 2.03(6H), 2.63(2H), 2.80(1H), 3.20(1H), 4.09(1H), 7.10(1H);	
2	Me	$-(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{H}$	H	96.3	164-165	1.33(3H), 1.85(2H), 1.97(3H), 2.03(6H), 2.21(2H), 2.73(1H), 2.95(1H), 3.50(1H), 7.20(1H); in DMSO-d ₆	
3	Me	$-\overset{\text{E}}{\text{CH}}=\text{CHCO}_2\text{H}$	H	14.6	211-212	1.53(3H), 2.05(6H), 3.03(2H), 3.60(1H), 5.83(1H), 6.92(1H), 7.10(1H); in DMSO-d ₆	
4	Me	$-\overset{\text{E}}{\text{CH}}=\text{CHCO}_2\text{Et}$	Ac	92.0	91-92	1.27(3H), 1.58(3H), 1.95(3H), 2.00(3H), 2.18(3H), 2.30(3H), 3.07(2H), 4.17(2H), 6.02(1H), 7.05(1H)	

16	Me	$-\overset{\text{Z}}{\text{CH}}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{Ph}$	Ac	74.9	61	1.60(3H), 2.00(6H), 2.08(3H), 2.32(3H), 3.05(1H), 3.24(1H), 3.56(1H), 3.67(1H), 5.50(1H), 5.75(1H), 7.23(5H);
17	Me	$-\overset{\text{E}}{\text{CH}}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{Ph}$	H	50.0	97-98	1.52(3H), 2.10(3H), 2.12(3H), 2.14(3H), 2.95(1H), 3.10(1H), 3.38(2H), 4.15(1H), 5.71(1H), 5.84(1H), 7.10-7.40(5H);
18	Me	$-\overset{\text{E}}{\text{CH}}=\text{CH}-\text{Ph}$	H	61.0	107-108	1.64(3H), 2.11(3H), 2.16(3H), 2.18(3H), 3.06(1H), 3.20(1H), 4.17(1H), 6.40(1H), 6.64(1H), 7.15-7.45(5H)
19	Me	$-\overset{\text{E}}{\text{CH}}=\text{CH}-\text{Ph}$	Ac	92.0	103-105	1.63(3H), 1.97(3H), 2.02(3H), 2.15(3H), 2.30(3H), 3.00(1H), 3.23(1H), 6.33(1H), 6.65(1H), 7.20-7.50(5H)
20	Me	$-(\text{CH}_2)_3-\text{Ph}$	H	93.3	92-93	1.31(3H), 1.72(4H), 2.07(6H), 2.10(3H), 2.62(2H), 2.77(1H), 2.97(1H), 4.07(1H), 7.00-7.35(5H)

30	Me	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{Ph}-\text{F}$	H	94.6	oii	1.53(3H), 1.85(3H), 2.03(3H), 2.07(3H), 2.90(1H), 3.20(1H), 4.20(1H), 5.85(1H), 6.43(1H), 6.75-7.10(2H), 7.10-7.30(2H)		21	Me	$-\frac{\text{CH}=\text{CH}-\text{(CH}_2)_2-\text{Ph}}{Z}$	H	95.5	64- 65	1.45(3H), 2.07(6H), 2.12(3H), 2.61(1H), 3.00(2H), 4.08(1H), 5.48(1H), 6.14(1H), 7.00-7.30(5H)
31	Me	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{Ph}-\text{F}$	Ac	88.8	oii	1.55(3H), 1.83(3H), 1.90(3H), 1.93(3H), 2.27(3H), 2.90(1H), 3.22(1H), 5.87(1H), 6.42(1H), 6.90(2H), 7.20(2H)		22	Me	$-\frac{\text{CH}=\text{CH}-\text{(CH}_2)_2-\text{Ph}}{Z}$	Ac	57.6	oii	1.47(3H), 1.93(3H), 1.98(2H), 2.07(3H), 2.30(3H), 2.40-2.80(2H), 3.00(2H), 5.38(1H), 5.68(1H), 7.00-7.35(5H)
32	Me	$-(\text{CH}_2)_2-\text{Ph}-\text{F}$	H	79.6	76- 77	1.47(3H), 1.70-2.10(2H), 2.10(6H), 2.13 (3H), 2.40-2.80(2H), 2.83(1H), 3.05(1H), 4.10(1H), 7.10(4H)		23	Me	$-(\text{CH}_2)_2-\text{Ph}$	H	87.5	73- 74	1.20-1.85(6H), 1.93(3H), 1.07(6H), 2.12(3H), 2.60(2H), 2.77(1H), 2.97(1H), 4.08(1H), 7.00-7.35(5H)
33	Me	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{Ph}-\text{Me}$	H	96.5	oii	1.53(3H), 1.90(6H), 1.97(3H), 2.28(3H), 2.33(3H), 2.90(1H), 3.22(1H), 5.87(1H), 6.47(1H), 6.95-7.25(4H)		24	Me	$-\frac{\text{CH}=\text{CH}-\text{Ph}-\text{4-OH}}{Z}$	H	97.0	oii	1.53(3H), 1.93(3H), 2.02(3H), 2.08(3H), 2.90(1H), 3.22(1H), 3.78(3H), 4.17(1H), 5.83(1H), 6.42(1H), 6.78(2H), 7.25(2H),
34	Me	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{Ph}-\text{4-OH}$	Ac	91.1	oii	1.53(3H), 1.90(3H), 2.00(3H), 2.07(3H), 2.88(1H), 3.20(1H), 4.10(1H), 5.81(1H), 6.43(1H), 6.90-7.30(4H)		25	Me	$-\frac{\text{CH}=\text{CH}-\text{Ph}-\text{4-OH}}{Z}$	Ac	81.1	oii	1.53(3H), 1.92(6H), 1.97(3H), 2.21(3H), 2.90(1H), 3.22(1H), 3.77(3H), 5.83(1H), 6.12(1H), 6.77(2H), 7.20(2H)

26	Me	$-(\text{CH}_2)_2-\text{Ph}-\text{4-OH}$	H	93.8	77- 78	1.47(3H), 1.65-2.10(2H), 2.13(6H), 2.15(3H), 2.40-2.80(2H), 2.83(1H), 3.05(1H), 3.78(3H), 4.10(1H), 6.75(2H), 7.10(2H)		27	Me	$-\frac{\text{CH}=\text{CH}-\text{Ph}-\text{3-OH}}{Z}$	H	98.0	oii	1.53(3H), 1.90(3H), 2.02(3H), 2.08(3H), 2.90(1H), 3.22(1H), 3.67(3H), 4.17(1H), 5.90(1H), 6.48(1H), 6.65-7.30(4H)
35	Me	$-(\text{CH}_2)_2-\text{Ph}-\text{4-OH}$	H	80.5	106-107	1.47(3H), 1.70-2.10(2H), 2.10(6H), 2.13(3H), 2.40-2.80(2H), 2.83(1H), 3.05(1H), 4.10(1H), 7.10(4H)		28	Me	$-\frac{\text{CH}=\text{CH}-\text{Ph}-\text{2-OH}}{Z}$	Ac	92.6	oii	1.53(3H), 1.88(6H), 1.95(3H), 2.90(1H), 3.23(1H), 3.67(3H), 5.88(1H), 6.47(1H), 6.60-6.90(4H), 7.05-7.30(4H)
36	Me	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{(CH}_2)_2-\text{Me}$	H	41.5	oii	0.91(3H), 1.40(2H), 1.53(2H), 2.12(6H), 2.17(3H), 2.19(2H), 3.01(2H), 3.18(1H), 4.16(1H), 5.38(1H), 5.65(1H)		29	Me	$-(\text{CH}_2)_2-\text{Ph}-\text{3-OH}$	H	84.2	79- 80	1.47(3H), 1.70-2.10(2H), 2.10(6H), 2.13 (3H), 2.40-2.80(2H), 2.83(1H), 3.05 (1H), 3.77(3H), 4.10(1H), 6.60-6.85(3H), 7.10-7.30(1H)
37	Me	$-(\text{CH}_2)_2-\text{Me}$	H	90.4	59- 60	0.88(3H), 1.29(6H), 1.32(3H), 1.68(6H), 2.10(6H), 2.13(3H), 2.81(1H), 2.97(1H), 4.14(1H)								
38	Me	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{(CH}_2)_2-\text{Me}$	H	49.7	oii	0.88(3H), 1.26(10H), 1.51(3H), 2.12(6H), 2.14(3H), 2.20(2H), 3.04(2H), 3.16(1H), 4.15(1H), 5.38(1H), 5.66(1H)								
39	Me	$-(\text{CH}_2)_2-\text{Me}$	H	83.3	69- 70	0.88(3H), 1.26(1H), 1.39(3H), 1.70 (3H), 2.10(6H), 2.13(3H), 2.81(1H), 2.97(1H), 4.13(1H)								

40	Me	$-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Me}$	H	45.8	0.1	0.88(3H), 1.25(18H), 1.51(3H), 2.11(6H), 2.14(3H), 2.20(2H), 3.04(2H), 3.16(1H), 4.14(1H), 5.38(1H), 5.66(1H)
41	Me	$-(\text{CH}_2)_2-\text{Me}$	H	84.6	67-	0.88(3H), 1.25(22H), 1.39(2H), 1.68(2H), 2.10(3H), 2.13(3H), 2.81(1H), 2.97(1H), 4.14(1H)

Me: メチル, Ac: アセチル, Ph: フェニル

製剤例

A) 軟カプセル

- (1) 化合物 3 50mg
 (2) トウモロコシ油 100mg
 計 150mg

常法により(1)と(2)を混合してソフトカプセルに充填した。

B) 緩 剤

- (1) 化合物 10 50mg
 (2) ラクトース 34mg
 (3) トウモロコシ澱粉 10.6mg
 (4) トウモロコシ澱粉(のり状) 5mg
 (5) ステアリン酸マグネシウム 0.4mg
 (6) カルボキシメチルセルロースカルシウム 20mg
 計 120mg

常法に従ってこれらを混合して錠剤機により打錠した。

発明の効果

本発明の化合物(1)は、強力な 5- 及び 12-

リポキシゲナーゼ阻害作用を有し、安全性も高く、循環器系改善剤、抗アレルギー剤、中枢系薬剤などとして有用である。

代理人 弁理士 岩田 弘